

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-217925

(43) 公開日 平成4年(1992)8月7日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 45/08	A A G	8415-4 C		
9/02		L 7329-4 C		
9/08		C 7329-4 C		
		D 7329-4 C		
		V 7329-4 C		

審査請求 未請求 請求項の数33(全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-85934	(71) 出願人	000228729 日本サーファクタント工業株式会社 東京都板橋区蓮根3丁目24番3号
(22) 出願日	平成3年(1991)3月27日	(72) 発明者	高橋 和彦 埼玉県戸田市笹目6-19-35 光ハイツ 101号
(31) 優先権主張番号	特願平2-75575	(72) 発明者	宇治 隆吾 東京都板橋区高島平2-29-2 401
(32) 優先日	平2(1990)3月27日	(72) 発明者	高野 昭子 東京都北区岩淵町20-2
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	松本 宏一 神奈川県横浜市保土ヶ谷区月見台190
		(74) 代理人	弁理士 加藤 朝道

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規な解熱消炎鎮痛剤組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】薬物と、極性を有する油分と、水溶性多価アルコールと、水を必須成分とする新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【効果】本発明の解熱消炎鎮痛剤組成物は、薬物が良好に溶解し、経皮吸収性に極めて優れ、刺激性がなく、製剤としての安定性、生体に対する安全性及び製造の簡便性に優れている。

【特許請求の範囲】

【請求項1】薬物と、極性を有する油分と、水溶性多価アルコールと、水を必須成分とする新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項2】薬物が、メフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、フルフェナム酸、アスピリン、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン、サリチロサリチル酸、スルピリン、アルクロフェナク、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェンブフェン、塩酸チノリジン、塩酸ベンジダミン、塩酸チアラミド、クエン酸ベリソキサール、塩酸ジフェニルジメチルアミノエタン、インドメタシン、酒石酸エルゴタミン、塩酸トラマドール、トリメチンナトリウム、メシル酸ジメトチアジン、メチアジン酸、プロチジン酸、クリダナク、スリンダク、ニフルム酸、プラノプロフェン、アスピリンDL-エリジン、クロニキシン、ファンチアザク、ベンザダック、フェノプロフェンカルシウム、ピロキシカム、グリチルレチン酸の1種以上である請求項1に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項3】極性を有する油分が、1分子中に少なくとも1個の水酸基及び／又は少なくとも1個のカルボキシ基を有するものである請求項1又は2に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項4】極性を有する油分が、さらに、1分子中に少なくとも1個のエステル結合を有するものである請求項3に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項5】極性を有する油分が、多価アルコール中鎖脂肪酸エステル、乳酸アルキルエステル、二塩基酸アルキルエステル、脂肪アルコール、脂肪酸の1種又は2種以上の混合物である請求項3又は4に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項6】水溶性多価アルコールが、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジグリセリン、ポリグリセリン、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ソルビタン、ソルビトール、イソソルバイド、メチルグルコシド、オリゴ糖、還元オリゴ糖の1種または2種以上の混合物である請求項1又は2に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項7】水が、緩衝液である請求項1又は2に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項8】組成物の外観が、透明である請求項1～5のいずれかに記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項9】油分と多価アルコールが、互いに相溶するものである請求項1～5のいずれかに記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項10】多価アルコール中鎖脂肪酸エステルが、請求項6に記載の多価アルコールの炭素数6～12の脂肪酸エステルの1種以上である請求項5に記載の新規な解

熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項11】乳酸アルキルエステルが、乳酸と炭素数4～18の脂肪アルコールのエステルである請求項5に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項12】二塩基酸アルキルエステルが、アジピン酸及び／又はセバシン酸とメタノール、エタノール及び／又はイソプロパノールとのエステルの1種以上である請求項5に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項13】脂肪アルコールが、炭素数8～22の直鎖アルコール、炭素数8～22の側鎖アルコール、炭素数8～22の不飽和アルコールの1種以上である請求項5に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項14】脂肪酸が、炭素数8～22の直鎖脂肪酸、炭素数8～22の側鎖脂肪酸、炭素数8～22の不飽和脂肪酸の1種以上である請求項5に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項15】薬物、極性を有する油分、多価アルコール及び水の量が、それぞれ0.01～10重量%、0.1～95重量%、0.1～95重量%、0.1～95重量%である請求項1又は2に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項16】請求項1又は2の組成物中に、さらにシリコーン油、低級アルコール、水溶性高分子、無機粉体、有機粉体、界面活性剤、吸収促進剤、キレート剤、抗酸化剤及び溶剤のうちの1種以上を配合した新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項17】シリコーン油が、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、環状ジメチルポリシロキサンの1種以上である請求項16に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項18】低級アルコールが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ベンジルアルコールの1種又は2種以上の混合物である請求項16に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項19】水溶性高分子が、カルボキシビニルポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アルギン酸、デキストリン、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸、カラギーナン、ローカストビーンガム、キサンタンガム、マンナン、バクチンの1種以上である請求項16に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項20】粉体が、無水ケイ酸、酸化チタン、酸化アルミニウム、酸化亜鉛、炭化カルシウム、ケイ酸アルミニウム、カオリン、ベントナイト、タルク、セリサイト、ナイロン、ポリアクリル酸、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、エチレン・酢酸ビニル共重合体、シリコーン樹脂の1種以上である請求項16に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

3

【請求項21】界面活性剤が、非イオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤及び両性界面活性剤の1種又は2種以上の混合物である請求項16に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項22】非イオン界面活性剤が、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテルの1種以上である請求項21に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項23】アニオン界面活性剤が、脂肪酸セッケン、アルキル硫酸塩、アルキルリン酸塩、アルキルエーテルリン酸塩の1種以上である請求項21に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項24】カチオン界面活性剤が、アルキル四級アンモニウム塩及びアルキルベンジルアンモニウム塩の1種以上である請求項21に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項25】両性界面活性剤が、ベタイン、レシチン又は水素添加レシチンの1種以上である請求項21に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項26】キレート剤が、エデト酸及びそのナトリウム塩、クエン酸ナトリウム、フィチン酸の1種以上である請求項16に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項27】抗酸化剤が、エリソルビン酸及びそのナトリウム塩、アスコルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、トコフェロールの1種以上である請求項16に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項28】溶剤が、クロタミトンである請求項16に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項29】組成物の剤型が、経口剤である請求項1又は2に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項30】組成物の剤型が、外用剤である請求項1又は2に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項31】組成物の剤型が、坐剤である請求項1又は2に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項32】組成物の剤型が、点眼剤である請求項1又は2に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【請求項33】組成物の剤型が、貼付剤である請求項1又は2に記載の新規な解熱消炎鎮痛剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、薬物、極性を有する油分、水溶性多価アルコール及び水を必須成分とする新規な解熱消炎鎮痛剤組成物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】一般に、消炎鎮痛薬の投与経路として

4

は、経口剤、外用剤、坐剤及び点眼剤が知られている。経口剤としては、カプセル剤や錠剤が広く使用されている。外用剤（特開昭58-189115号公報）としては、液剤（特開昭57-128623号公報）、軟膏剤（特開昭56-135413号公報、特開昭58-4713号公報、特開昭60-155112号公報）、ゲル状軟膏剤（特開昭56-51410号公報、特開昭58-83621号公報、特開昭59-116212号公報、特開昭59-227818号公報、特開昭60-48921号公報、特開昭61-68414号公報、特開昭61-194015号公報）、O/W乳剤（特開昭58-185514号公報、特開昭64-25719号公報）、W/O乳剤（特開昭61-215320号公報）、貼付剤（特開昭56-51412号公報、特開昭59-137412号公報）等の剤型がある。坐剤の場合には、油脂性基剤（特開昭56-131514号公報）やカーボワックス基剤（特開昭61-200907号公報）が一般的である。点眼剤の場合には、液剤として投与することが多い。液剤中に薬物を溶解するためにエタノールなどの低級アルコール等を高濃度に添加している場合が多い（特開昭57-128623号公報、特開昭62-39524号公報）。又、結晶性の薬物を微結晶に分散することにより、薬物の吸収を促進しようとする試みもある。乳化性の基剤中の油分に、薬物を過飽和状態に溶解し、薬物の放出を高めることも成されている。さらに、消炎鎮痛薬の吸収を高めるために、界面活性剤（特開昭63-208537号公報）、エイゾン（特開昭62-61918号公報）、プロピレングリコール、オレイルアルコール、ニコチン酸エステル（特開昭60-146823号公報）等の吸収促進剤が検討されているが、いまだ十分な経皮吸収効果が得られておらず、吸収促進剤による皮膚刺激等の問題点が指摘されている。又、炭素数12~18の乳酸エステルを0.2~1.5%配合している例（特開昭62-39524号公報）もある。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】一般に、薬物の吸収は、分散状態よりも油分に溶解した状態の方が高まる。しかしながら、消炎鎮痛薬の多くは結晶性が高く、難溶性であるため経時的に結晶が析出成長し、薬物が十分に生体内に吸収されず、製剤としての品質に問題がある。グリセリンやプロピレングリコールの中鎖脂肪酸エステル、アジピン酸やセバシン酸の低級アルキルエステル等の極性の高い油分は比較的難溶性薬物を溶解するので、これらの油分を使用して乳剤を調製する方法もあるが、これら極性油は乳化しにくく、乳化の安定性が悪く、長期の保存安定性を維持することは難しい。吸収促進剤やエタノール等を添加して吸収を高めようとする場合には、これら添加剤による刺激性等の副作用の点で問題が多い。薬物を乳化性基剤中に、微粉碎して分散することによっても、薬物の吸収を高めることは可能だが、経時的に薬剤の結晶が成長してくるという問題点がある。

【0004】以上のように、溶剤、界面活性剤、吸収促進剤等を使用しなければ、薬物が長期間にわたり析出す

ることなく安定に溶解しており、しかも吸収性に優れた製剤を作ることには困難であった。

【0005】本発明は、以上のような従来の技術の問題点を解決した解熱消炎鎮痛剤組成物の提供を目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の問題点を考慮して、吸収性、薬剤の溶解性、製剤としての安定性、生体に対する安全性及び製造の簡便性に優れた解熱消炎鎮痛剤組成物を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、極性を有する油分、水溶性多価アルコール及び水を一定の割合で含む組成物に、薬物を配合することにより、経皮吸収性に極めて優れた、刺激性もなく、安定性に優れた、製造が簡便な従来になかった新規な解熱消炎鎮痛剤組成物が得られることを見出し、本発明を完成するに至った（請求項第1項）。

【0007】消炎鎮痛薬には、結晶性の高い、高濃度には水にも油にも溶けにくい薬物が多いが、本発明は、これらの薬物を、水、極性を有する油分及び水溶性多価アルコールの共存下において高濃度に、しかも透明に溶解して得られる解熱消炎鎮痛剤組成物を提供するものである。

【0008】

【発明の具体的展開態様】以下、本発明の具体的展開態様について述べる。

【0009】薬物が、メフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、フルフェナム酸、アスピリン、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン、サリチロサリチル酸、スルピリン、アルクロフェナク、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェンブフェン、塩酸チノリジン、塩酸ベンジダミン、塩酸チアラミド、クエン酸ペリソキサール、塩酸ジフェニルジメチルアミノエタン、インドメタシン、酒石酸エルゴタミン、塩酸トラマドール、トリメチンナトリウム、メシル酸ジメトチアジン、メチアジン酸、プロチジン酸、クリダナク、スリンダク、ニフルム酸、プラノプロフェン、アスピリンDL-リジン、クロニキシン、ファンチアザク、ベンザダック、フェノプロフェンカルシウム、ピロキシカム、グリチルレチン酸の1種以上であること。

【0010】極性を有する油分が、1分子中に少なくとも1個の水酸基及び／又は少なくとも1個のカルボキシル基を有するものであり、又はこれらに加えてさらに、1分子中に少なくとも1個のエステル結合を有するものであること。

【0011】極性を有する油分が、多価アルコール中鎖脂肪酸エステル、乳酸アルキルエステル、二塩基酸アルキルエステル、脂肪アルコール、脂肪酸の1種又は2種以上の混合物であること。

【0012】水溶性多価アルコールが、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3-ブ

チレングリコール、ジグリセリン、ポリグリセリン、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ソルビタン、ソルビトール、イソソルバイド、メチルグルコシド、オリゴ糖、還元オリゴ糖の1種または2種以上の混合物であること。

【0013】水が、緩衝液であること。この場合には、組成物のpHを調整することができる。組成物の外観が、透明であること。

【0014】油分と多価アルコールが、互いに相溶するものであること。この場合には、薬物と、極性を有する油分と、水溶性多価アルコールと、水の必須4成分系の透明領域が広がり、薬物の特性に合わせて配合比を選択する自由度が高くなり、製剤上のメリットが大きい。

【0015】多価アルコール中鎖脂肪酸エステルが、前記水溶性多価アルコールの炭素数6～12の脂肪酸エステルの1種以上であること。

【0016】乳酸アルキルエステルが、乳酸と炭素数4～18の脂肪アルコールのエステルであること。

【0017】二塩基酸アルキルエステルが、アジピン酸及び／又はセバシン酸とメタノール、エタノール及び／又はイソプロパノールとのエステルの1種以上であること。

【0018】脂肪アルコールが、炭素数8～22の直鎖アルコール、炭素数8～22の側鎖アルコール、炭素数8～22の不飽和アルコールの1種以上であること。

【0019】脂肪酸が、炭素数8～22の直鎖脂肪酸、炭素数8～22の側鎖脂肪酸、炭素数8～22の不飽和脂肪酸の1種以上であること。

【0020】組成物中に占める薬物、極性を有する油分、多価アルコール及び水の量が、それぞれ0.01～10重量%、0.1～95重量%、0.1～95重量%、0.1～95重量%であること。

【0021】組成物中に、さらにシリコーン油、低級アルコール、水溶性高分子、無機粉体、有機粉体、界面活性剤、吸収促進剤、キレート剤、抗酸化剤及び溶剤のうちの1種以上を配合すること。

【0022】シリコーン油の配合により、使用感が改善され、撥水性を付与できる。

【0023】低級アルコールの配合により、清涼感を付与できる。

【0024】水溶性高分子の配合により、透明な、軟膏状にすることができる。

【0025】無機又は有機粉体の配合により、半透明～不透明な、軟膏状の剤型にすることができる。

【0026】界面活性剤の配合により、組成物の安定性をさらに改善したり、吸収性を高めることができる。吸収促進剤の配合により、被投与体への薬物の吸収をより一層促進させることができる。

【0027】キレート剤の配合により、経時的に分解す

るおそれのある薬物の安定性を改善することができる。

【0028】抗酸化剤の配合により、薬物の酸化安定性を改善することができる。

【0029】シリコーン油が、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、環状ジメチルポリシロキサンの1種以上であること。

【0030】低級アルコールが、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ベンジルアルコールの1種又は2種以上の混合物であること。

【0031】水溶性高分子が、カルボキシビニルポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アルギン酸、デキストリン、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸、カラギーナン、ローカストビーンガム、キサンタンガム、マンナン、ペクチンの1種以上であること。

【0032】粉体が、無水ケイ酸、酸化チタン、酸化アルミニウム、酸化亜鉛、炭化カルシウム、ケイ酸アルミニウム、カオリン、ベントナイト、タルク、セリサイト、ナイロン、ポリアクリル酸、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、エチレン・酢酸ビニル共重合体、シリコーン樹脂の1種以上であること。

【0033】界面活性剤が、非イオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤及び両性界面活性剤の1種又は2種以上の混合物であること。

【0034】非イオン界面活性剤が、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテルの1種以上であること。

【0035】アニオン界面活性剤が、脂肪酸セッケン、アルキル硫酸塩、アルキルリン酸塩、アルキルエーテルリン酸塩の1種以上であること。

【0036】カチオン界面活性剤が、アルキル四級アンモニウム塩及びアルキルベンジルアンモニウム塩の1種以上であること。

【0037】両性界面活性剤が、ベタイン、レシチン又は水素添加レシチンの1種以上であること。

【0038】キレート剤が、エデト酸及びそのナトリウム塩、クエン酸ナトリウム、フィチン酸の1種以上であること。

【0039】抗酸化剤が、エリスルビン酸及びそのナトリウム塩、アスコルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、トコフェロールの1種以上であること。

【0040】溶剤が、クロタミトンであること。クロタ

ミトンは、極低温での薬物の析出を防止することができる。

【0041】組成物の剤型が、経口剤、外用剤、坐剤、点眼剤又は貼付剤であること。

【0042】さらに詳細に本発明を説明する。

【0043】本発明に用いる薬物とは、メフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、フルフェナム酸等のアントラニール酸系薬物、アスピリン、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン、サリチロサリチル酸等のサリチル酸系薬物、スルピリン等のピラゾロン系薬物、アルクロフェナク、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェンブフェン等のフェニル酢酸系薬物、塩酸チノリジン、塩酸ベンジダミン、塩酸チアラミド、クエン酸ベリソキサール等の塩基性消炎剤、その他、塩酸ジフェニルジメチルアミノエタン、インドメタシン、酒石酸エルゴタミン、塩酸トラマドール、トリメチンナトリウム、メシル酸ジメトチアジン、メチアジン酸、プロチジン酸、クリダナク、スリンダク、ニフルム酸、プラノプロフェン、アスピリンDL-エーリジン、クロニキシン、ファンチアザク、ベンザダック、フェノプロフェンカルシウム、ピロキシカム、フェンチアザク、グリチルレチン酸等の解熱消炎鎮痛薬を例示することができる。

【0044】本発明においては、上記の薬物を極性を有する油分、水溶性多価アルコール及び水の3成分混合系に溶解するだけでよい。配合方法は特に限定されない。

【0045】本発明で使用する極性を有する油分とは、1分子中に最低1個の水酸基及び／又はカルボキシル基を有するものをさす。さらに、同一分子中にエステル結合を有するものも含まれる。具体的には、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジグリセリン、ポリグリセリン、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ソルビタン、ソルビトール、イソソルバイド、メチルグルコシド、オリゴ糖、還元オリゴ糖等の多価アルコールの中鎖脂肪酸エステル、乳酸オクチル、乳酸セチルなどの乳酸アルキルエステル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジプロピル等の二塩基酸の低級アルキルエステル、オクタノール、オレイルアルコール、ステアリルアルコール、オクチルドデカノール等の高級アルコール、ステアリン酸、オレイン酸、イソステアリン酸等の高級脂肪酸を例示することができる。中鎖脂肪酸の炭素数としては4~12が好ましい。さらに好ましくは、6~10がよい。極性を有する油分は、配合する薬物の種類に応じて、上記の中から任意の1種又は2種以上を選択すればよいが、モノカプリル酸グリセリン、モノカプリン酸グリセリン、モノカプリル酸プロピレングリコール、モノカプリル酸ソルビタン、セバシン酸モノイソプロピル等の分子中に最低1個の遊離の水酸

基もしくはカルボキシ基を有するものが好ましい。

【0046】水溶性多価アルコールとしては、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジグリセリン、ポリグリセリン、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ソルビタン、ソルビトール、イソソルバイド、メチルグルコシド、オリゴ糖、還元オリゴ糖等を例示することができる。これらの水溶性多価アルコールは単独で用いてもよいが、2種以上を組み合わせ用いても差支えない。

【0047】本発明に使用する水は、精製水で十分であるが、pHを調整する目的等で必要に応じて緩衝液を使用しても差支えない。

【0048】本発明の組成中に占める薬物、極性を有する油分、多価アルコール及び水の量は、それぞれ下記の割合が適当である。すなわち、薬物0.01~10重量%、極性を有する油分 0.1~95重量%、水溶性多価アルコール 0.1~95重量%、水 0.1~95重量%である。好ましくは、薬物 0.1~10重量%、極性を有する油分 5~70重量%、水溶性多価アルコール 5~50重量%、水10~80重量%、さらに好ましくは、薬物 0.1~10重量%、極性を有する油分40~50重量%、水溶性多価アルコール 5~30重量%、水40~60重量%が適当である。

【0049】本発明の極性を有する油分と水溶性多価アルコールの組み合わせは、多数考えられるが、極性を有する油分と水溶性多価アルコールが、任意の割合で相溶する場合には、必須4成分系の透明領域が広がり、薬剤の特性に合わせて配合比を選択する自由度が高くなり、製剤上のメリットが大きい。

【0050】本発明の組成物の調製に当たっては、配合方法は特に限定されるものではない。極性の高い油分あるいは水溶性多価アルコール中に薬物をあらかじめ分散させておき、その後他の2成分を添加してもよく、4成分を同時に混合してもよい。

【0051】本発明の組成物を調製する場合には、特に加温する必要はないが、溶解時間を短縮する目的等で必要に応じて50~70℃に加温しても差支えない。

【0052】本発明の組成物中にシリコーン油を配合することにより、使用感が改善され、撥水性を付与できるのでさらに好ましい。配合するシリコーン油としてはジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、環状ジメチルポリシロキサン等が適当である。

【0053】さらに、メタノール、エタノール、イソプロパノール及びベンジルアルコール等の低級アルコールを配合することにより、清涼感を付与することができる。

【0054】本発明の組成物の性状は透明な、液状であるが、カルボキシビニルポリマー、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ヒド

ロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アルギン酸、デキストリン、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸、カラギーナン、ローカストビーンガム、キサンタンガム、マンナン、ペクチン等の水溶性高分子を配合することにより、透明な、軟膏状にすることができる。

【0055】又、無水ケイ酸、酸化チタン、酸化アルミニウム、酸化亜鉛、炭化カルシウム、ケイ酸アルミニウム、カオリン、ベントナイト、タルク、セリサイト、ナイロン、ポリアクリル酸、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、エチレン・酢酸ビニル共重合体、シリコーン樹脂等の無機又は有機粉体を配合することにより、半透明~不透明な、軟膏状の剤型とすることもできる。

【0056】本発明の組成物の安定性をさらに改善したり、吸収性を高める目的で、界面活性剤を添加しても差し支えない。添加する界面活性剤としては、非イオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤及び両性界面活性剤のいずれでもよい。非イオン界面活性剤としては、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル等が適当である。アニオン界面活性剤としては、脂肪酸セッケン、アルキル硫酸塩、アルキルリン酸塩、アルキルエーテルリン酸塩が好ましい。カチオン界面活性剤としては、アルキル四級アンモニウム塩、アルキルベンジルアンモニウム塩が、両性界面活性剤としては、ベタイン、レシチン又は水素添加レシチンが適当である。界面活性剤の添加量が多すぎると、刺激等の副作用がおきるので、配合量としては3%以下が望ましい。

【0057】さらに投与経路によってはエイゾン、サリチル酸誘導体、ピロリドンカルボン酸誘導体、エナミン誘導体、中鎖脂肪酸グリセリド等の吸収促進剤を添加しても差し支えない。

【0058】本発明の組成物に使用する薬物の中には、経時的に分解するものもあり、これら薬物の安定性を改善する目的で、エデト酸及びそのナトリウム塩、クエン酸ナトリウム、フィチン酸等のキレート剤を配合することも有効である。

【0059】同様に、薬物の酸化安定性を改善するために、エリソルビン酸及びそのナトリウム塩、アスコルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、トコフェロール等の抗酸化剤を単独又は組み合わせ添加することも有効である。

【0060】さらに、結晶析出防止剤であるクロタミトンを溶剤として配合することにより、極低温での薬物の析出を防止できる。

【0061】本発明の組成物は、投与経路や投与目的により、好みの剤型とすることができる。すなわち、外用剤や点眼剤用には液剤として使用できる。又、先にのべた水溶性高分子や粉体を適量配合することにより、乳液状、軟膏状及び粉末状にすることができる。更に、これらをカプセル材に封入することにより、カプセル剤とすることもできる。

【0062】坐剤基剤に配合すれば、簡単に坐剤とすることもできる。

【0063】なお、本発明に係る組成物中には、前記した添加物以外にも、必要に応じて医薬品で一般的に用いられている成分を配合することができるが、その配合量は本発明の効果を損なわない程度にする。

【0064】

【実施例】次に実施例にしたがって本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれら実施例に限定されるものではない。又、特に限定しないかぎり、実施例中の「%」は、「重量%」を表す。

【0065】

【実施例1】薬物としてジクロフェナックナトリウムを3%配合し、極性を有する油分としてモノカプリル酸グリセリン、多価アルコールとして、1, 3-ブチレングリコール及び精製水の組み合わせで、組成比を変えて製剤を調製した。

【0066】

【調製法】上記4成分を室温で混合し、80rpmで20分間攪拌して調製した。

【0067】図1に示す領域で、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0068】

【実施例2】薬物としてインドメタシンを3%配合し、実施例1と同様に製剤を調製した。その結果は図2に示す通りである。

【0069】

【実施例3】薬物としてケトプロフェンを3%配合し、実施例1と同様に製剤を調製した。その結果は図3に示す通りである。

【0070】

【実施例4】薬物としてイブプロフェンを3%配合し、実施例1と同様に製剤を調製した。その結果は図4に示す通りである。

【0071】

【実施例5】薬物としてスルピリンを3%配合し、実施例1と同様に製剤を調製した。その結果は図5に示す通りである。

【0072】

【実施例6】薬物として塩酸チアラミドを3%配合し、

実施例1と同様に製剤を調製した。その結果は図6に示す通りである。

【0073】

【実施例7】薬物としてジクロフェナックナトリウムを3%配合し、極性を有する油分としてモノカプリル酸プロピレングリコール、多価アルコールとして1, 3-ブチレングリコール及び精製水の組み合わせで、実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果は図7に示す通りである。

10 【0074】

【実施例8】薬物としてインドメタシンを3%配合し、実施例7と同様の方法で製剤を調製した。その結果は図8に示す通りである。

【0075】

【実施例9】薬物としてジクロフェナックナトリウムを3%配合し、極性を有する油分をオレイルアルコールに変えて、多価アルコールをジプロピレングリコールに変えて、実施例7と同様の方法で製剤を調製した。その結果は図9に示す通りである。

20 【0076】

【実施例10】薬物としてジクロフェナックナトリウムを3%配合し、極性を有する油分をオレイン酸に変えて、多価アルコールをジプロピレングリコールに変えて、実施例7と同様の方法で製剤を調製した。その結果は図10に示す通りである。

【0077】

【実施例11】薬物としてジクロフェナックナトリウムを5%に変えて、実施例7と同様の方法で製剤を調製した。その結果は図11に示す通りである。

30 【0078】

【実施例12】薬物としてジクロフェナックナトリウムを3%配合し、1, 3-ブチレングリコールをジプロピレングリコールに変えて、実施例7と同様の方法で製剤を調製した。その結果は図12に示す通りである。

【0079】

【実施例13】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノカプリル酸グリセリン	30.0
グリセリン	47.0
精製水	20.0

40

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0080】

【実施例14】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノカプリル酸グリセリン	30.0
ソルビトール	20.0
精製水	47.0

50

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。

13

た。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、ゲル状の製剤を得た。

【0081】

【実施例15】

ケトプロフェン	3.0%
モノカプリル酸ソルピタン	10.0
1, 3-ブチレングリコール	67.0
精製水	20.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ケトプロフェンが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0082】

【実施例16】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノカプリル酸ソルピタン	40.0
1, 3-ブチレングリコール	27.0
精製水	30.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0083】

【実施例17】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノオレイン酸グリセリン	45.0
1, 3-ブチレングリコール	30.0
精製水	22.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0084】

【実施例18】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノカプロイル乳酸	20.0
1, 3-ブチレングリコール	30.0
精製水	47.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0085】

【実施例19】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
セバシン酸モノイソプロピリル	15.0
1, 3-ブチレングリコール	30.0
精製水	52.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0086】

【実施例20】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
---------------	------

14

ジカプリル酸ジグリセリン	20.0
1, 3-ブチレングリコール	20.0
精製水	57.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0087】

【実施例21】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノカプリル酸グリセリン	25.0
ジメチルポリシロキサン	5.0
1, 3-ブチレングリコール	27.0
精製水	40.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0088】

【実施例22】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノカプリル酸グリセリン	20.0
エタノール	10.0
1, 3-ブチレングリコール	27.0
精製水	40.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナックナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0089】

【実施例23】実施例7の製剤に、ヒドロキシエチルセルロースを5%配合した後加温溶解して、透明なゲル状製剤を得た。

【0090】

【実施例24】

ケトプロフェン	3.0%
モノカプリル酸グリセリン	57.0
1, 3-ブチレングリコール	10.0
精製水	30.0

上記組成にて実施例1と同様にして製剤を調製した。これにカルボキシビニルポリマーを0.3%添加し、よく攪拌した後、水酸化ナトリウムで中和し、pHを7.0に調整し透明なゲル状製剤を得た。

【0091】

【実施例25】実施例7の製剤に、ケイ酸アルミニウムを4%配合し、半透明なゲル状製剤を得た。

【0092】

【実施例26】実施例7の製剤に、無水ケイ酸を4%配合し、半透明なゲル状製剤を得た。

【0093】

【実施例27】

ジクロフェナックナトリウム	3.0%
モノカプリル酸グリセリン	60.0

(9)

特開平4-217925

15

1, 3-ブチレングリコール	11.0
ラウロマクロゴール	0.2
精製水	25.8

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナクナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0094】

【実施例28】

ジクロフェナクナトリウム	3.0%
モノカプリル酸グリセリン	76.0
1, 3-ブチレングリコール	10.0
水素添加大豆レシチン	1.0
精製水	10.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナクナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0095】

【実施例29】

ジクロフェナクナトリウム	3.0%
モノカプリル酸グリセリン	15.0
1, 3-ブチレングリコール	20.0
エイゾン	2.0
精製水	60.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナクナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0096】

【実施例30】

ジクロフェナクナトリウム	3.0%
モノカプリル酸グリセリン	20.0
1, 3-ブチレングリコール	20.0
エデト酸二ナトリウム	0.5
精製水	56.5

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナクナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0097】

【実施例31】

ジクロフェナクナトリウム	3.0%
モノカプリル酸グリセリン	20.0
1, 3-ブチレングリコール	15.0
d1- α -トコフェロール	0.1
精製水	61.9

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナクナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0098】

【実施例32】

ジクロフェナクナトリウム	3.0%
モノカプリル酸グリセリン	30.0

16

1, 3-ブチレングリコール	8.0
クロタミトン	5.0
精製水	54.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナクナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0099】

【実施例33】

ジクロフェナクナトリウム	3.0%
モノカプリル酸グリセリン	15.0
トリオクタン酸グリセリン	10.0
1, 3-ブチレングリコール	30.0
精製水	42.0

上記組み合わせで実施例1と同様の方法で製剤を調製した。その結果、ジクロフェナクナトリウムが透明に溶解した、安定な、液状の製剤を得た。

【0100】

【実施例34】ゼラチン1部、ポリビニルピロリドン3

部に、メチルバラベン0.1部、プロピルバラベン0.05部、尿素1部を加え、これにさらに水24.35部を加えて約60℃に加温溶解する。この混合溶液に、予めモノカプリル酸グリセリン5部にジクロフェナクナトリウム2部を溶解した溶液と、70%ソルビトール溶液5部と、水酸化アルミニウム0.5部とを加えて均一に混合して混合溶液Aを得る。1, 3-ブチレングリコール15部、ポリアクリル酸ナトリウム4部、カルボキシメチルセルロースナトリウム4部を加えて混合分散して得られた混液Bを前記混合溶液Aに加え、万能混合機にて攪拌練合し、ジクロフェナクナトリウム含有架橋含水ゲルを得る。ジクロフェナクナトリウムが平方センチメートルあたり2mgとなるように、得られた含水ゲルを不織布上に塗布し、塗布表面にプラスチックフィルムを貼り合わせて、ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤を得た。

【0101】

【実施例35】ゼラチン1.5部、ポリビニルピロリドン4部に、水27.35部を加えて約60℃に加温溶解した後、ジクロフェナクナトリウム2部、モノカプリル酸グリセリン8部、メチルバラベン0.1部、プロピルバラベン0.05部を加えて混合溶液Cを得る。次いで、カオリン10部、70%ソルビトール溶液43部、カルボキシメチルセルロースナトリウム5部を混合分散して得られた混液Dを前記混合溶液Cに加え、攪拌練合して、ジクロフェナクナトリウム含有の含水ゲルを得る。得られた含水ゲルを実施例34と同様に展延し、ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤を得た。

【0102】

【実施例36】ゼラチン1.0部、ポリビニルピロリドン3部、メチルバラベン0.1部、プロピルバラベン0.05部に水19.85部を加えて約60℃に加温溶解して、溶解液Eを得る。更に、予め70%ソルビトール溶液47部、

モノカプリル酸プロピレングリコール6部に、ジクロフェナクナトリウム2部、尿素1部、カオリン10部を加えて混合分散して得た分散液Fを前記溶解液Eに加え、均一に攪拌練合して練合物を得る。次に、1, 3-ブチレングリコール5部、カルボキシメチルセルロースナトリウム5部を混合分散して得た混液を前記練合物に加え、均一になるまで攪拌練合して、含水ゲルを得た。得られたゲルを実施例34と同様に展延してジクロフェナクナトリウム含有貼付剤を得た。

【0103】

【実施例37】ゼラチン2.5部、ポリビニルピロリドン4部に水28.15部を加えて約60℃に加温溶解して溶解液Gを得る。ジクロフェナクナトリウム2部、モノカプリル酸プロピレングリコール8部、メチルパラベン0.1部、プロピルパラベン0.05部を混合溶解して得た液を前記溶解液Gに加えて均一に混合し、次いで70%ソルビトール溶液40部、エデト酸ナトリウム0.2部を加え混合液Hを得る。1, 3-ブチレングリコール10部に混合分散したカルボキシメチルセルロースナトリウム5部を前記混合液Hに加え均一になるまで攪拌練合し、含水ゲルを得た。得られたゲルを実施例34と同様に展延してジクロフェナクナトリウム含有貼付剤を得た。

【0104】

【実施例38】ゼラチン1.5部、ポリビニルピロリドン2部、メチルパラベン0.1部、プロピルパラベン0.05部、尿素0.5部、水酸化アルミニウム0.5部、水25.35部を混合し加温溶解した後、カオリン10部、70%ソルビトール溶液35部を加えて均一に混合し、混合液Iを得る。次いで、モノカプリル酸プロピレングリコール8部、1, 3-ブチレングリコール7部に、ジクロフェナクナトリウム2部、ポリアクリル酸ナトリウム7部、カルボキシメチルセルロースナトリウム1部を加えて混合分散した液を前記混合液Iに加え、これらを均一に攪拌練合し、含水ゲルを得た。得られたゲルを実施例34と同様に展延してジクロフェナクナトリウム含有貼付剤を得た。

【0105】

【比較例】

【比較例1】ゼラチン5部に水15部を加え加温溶解し

た後、カオリン45部、グリセリン15部を加え均一に混合し、この混合液に、予めプロピレングリコール11部、界面活性剤3部にジクロフェナクナトリウム1部を溶解し更にポリアクリル酸ナトリウム5部を加え混合分散した液を加え、これを均一に攪拌練合し、ジクロフェナクナトリウム含水ゲルを得た。得られた含水ゲルを実施例34と同様に展延して、ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤を得た。

【0106】

10 【比較例2】ゼラチン7部、ポリビニルアルコール5部に水18部を加え加温溶解する。これに、1, 3-ブチレングリコール15部にジクロフェナクナトリウム2部を加えてなるものを溶解させて溶液を得る。予め、グリセリン30部、カオリン17部、ポリアクリル酸ナトリウム1部、メチルセルロース2部及びポリブテン3部を混合分散して得られた混液を前記溶液に加え、攪拌練合し、ジクロフェナクナトリウム含有含水ゲルを得た。得られた含水ゲルを実施例34と同様に展延して、ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤を得た。

20 【0107】

【比較例3】ゼラチン5部に水20部を加え、加温溶解した後カオリン25部、グリセリン18部を加え均一に混合して混合液を得る。プロピレングリコール25部にジクロフェナクナトリウム2部を加え溶解した後、次いでポリブテン5部を加えて混合分散して得た液を前記混合液に加え、均一になるまで攪拌混合し、ジクロフェナクナトリウム含有含水ゲルを得た。得られた含水ゲルを実施例34と同様に展延し、ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤を得た。

30 【0108】

【実施例39】実施例34～38及び比較例1～3で得た貼付剤について、製造後直ちに、製剤中でのジクロフェナクナトリウムの結晶の析出の有無を肉眼及び顕微鏡にて観察した後、アルミニウム袋に入れ密封し、冷蔵庫（5℃）に1カ月保存する。保存後室温にもどした後、開封し、同様に結晶の析出の有無を検査した。試験の結果は表1に示すとおりであった。

【0109】

【表1】

ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤の経時的結晶析出の有無

検 体	製造直後	保存期間			
		1週	2週	3週	4週
実施例34で得た貼付剤	-	-	-	-	-
実施例35で得た貼付剤	-	-	-	-	-
実施例36で得た貼付剤	-	-	-	-	-
実施例37で得た貼付剤	-	-	-	-	-
実施例38で得た貼付剤	-	-	-	-	-
比較例1で得た貼付剤	+	+	+	+	+
比較例2で得た貼付剤	+	+	+	+	+
比較例3で得た貼付剤	+	+	+	+	+

-結晶析出なし

+結晶析出有り

【0110】

【発明の効果】本発明の解熱消炎鎮痛剤組成物は、薬物と、極性を有する油分と、水溶性多価アルコールと、水を必須成分とするので、薬物が良好に溶解し、経皮吸収性に極めて優れ、刺激性がなく、製剤としての安定性、生体に対する安全性及び製造の簡便性に優れている。

【0111】本発明の組成物における水が緩衝液である場合には、組成物のpHを調整することができる。

【0112】本発明の組成物において、極性を有する油分と水溶性多価アルコールが互いに相溶するものである場合には、そうでない場合に比べて本発明の組成物に必須の前記4成分系の透明領域が広がり、薬物の特性に合わせて配合比を選択する自由度が高くなり、製剤上のメリットが大きい。

【0113】本発明の組成物は、前記4成分の他に、更にシリコン油、低級アルコール、水溶性高分子、無機粉体、有機粉体、界面活性剤、吸収促進剤、キレート剤、抗酸化剤及び溶剤のうちの1種以上を配合することができる。

【0114】シリコン油の配合により、使用感が改善され、撥水性を付与できる。

【0115】低級アルコールの配合により、清涼感を付与できる。

【0116】水溶性高分子の配合により、透明な、軟膏状にすることができる。

【0117】無機又は有機粉体の配合により、半透明～不透明な、軟膏状の剤型にすることができる。

【0118】界面活性剤の配合により、組成物の安定性をさらに改善したり、吸収性を高めることができる。

吸収促進剤の配合により、被投与体への薬物の吸収をよ

り一層促進させることができる。

【0119】キレート剤の配合により、経時的に分解するおそれのある薬物の安定性を改善することができる。

【0120】抗酸化剤の配合により、薬物の酸化安定性を改善することができる。

【0121】溶剤がクロタミトンの場合には、極低温での薬物の析出を防止することができる。

【0122】本発明の組成物は、投与経路や投与目的により、経口剤、外用剤、坐剤、点眼剤又は貼付剤等の好みの剤型とすることができる。

【0123】本発明の貼付剤は、下記の如く優れた効果が発揮される。

【0124】(1) 架橋含水ゲル中においてジクロフェナクナトリウムは、結晶析出が生ずることなく、安定性を確保すると共に、架橋含水ゲル中からの長時間に亘る持続的な放出を可能なものとすることができる。

【0125】(2) 皮膚密着性がよく、かつ剥離時には患部に架橋含水ゲルが残存することなくまた衣類を汚すことのない貼付剤を提供することが出来る。

【0126】(3) 従って、貼付中及び貼付後におけるカブレ、皮膚刺激等その他副作用を伴うことなく、ジクロフェナクナトリウムの効果を持続的且つ安定に発揮することが出来る。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の組成物のうちの極性を有する油分の一例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三成分組成座標系（等分割目盛、重量%）を示す図である。なお、三角形の各頂点は、夫々100重量%を示す。

【図2】本発明の組成物のうちの極性を有する油分の一例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三成分

21

分組成座標系（等分割目盛、重量％）を示す図である。
 なお、三角形の各頂点は、夫々100重量％を示す。

【図3】本発明の組成物のうちの極性を有する油分の一
 例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三成分組成座標系（等分割目盛、重量％）を示す図である。
 なお、三角形の各頂点は、夫々100重量％を示す。

【図4】本発明の組成物のうちの極性を有する油分の一
 例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三成分組成座標系（等分割目盛、重量％）を示す図である。
 なお、三角形の各頂点は、夫々100重量％を示す。

【図5】本発明の組成物のうちの極性を有する油分の一
 例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三成分組成座標系（等分割目盛、重量％）を示す図である。
 なお、三角形の各頂点は、夫々100重量％を示す。

【図6】本発明の組成物のうちの極性を有する油分の一
 例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三成分組成座標系（等分割目盛、重量％）を示す図である。
 なお、三角形の各頂点は、夫々100重量％を示す。

【図7】本発明の組成物のうちの極性を有する油分の一
 例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三成分組成座標系（等分割目盛、重量％）を示す図である。
 なお、三角形の各頂点は、夫々100重量％を示す。

【図8】本発明の組成物のうちの極性を有する油分の一
 例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三成分組成座標系（等分割目盛、重量％）を示す図である。

22

なお、三角形の各頂点は、夫々100重量％を示す。

【図9】本発明の組成物のうちの極性を有する油分の一
 例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三成分組成座標系（等分割目盛、重量％）を示す図である。
 なお、三角形の各頂点は、夫々100重量％を示す。

【図10】本発明の組成物のうちの極性を有する油分の一
 例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三成分組成座標系（等分割目盛、重量％）を示す図である。
 なお、三角形の各頂点は、夫々100重量％を示す。

10 【図11】本発明の組成物のうちの極性を有する油分の一
 例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三成分組成座標系（等分割目盛、重量％）を示す図である。
 なお、三角形の各頂点は、夫々100重量％を示す。

【図12】本発明の組成物のうちの極性を有する油分の一
 例と、水溶性多価アルコールの一例と、水の三者の三成分組成座標系（等分割目盛、重量％）を示す図である。
 なお、三角形の各頂点は、夫々100重量％を示す。

【符号の説明】

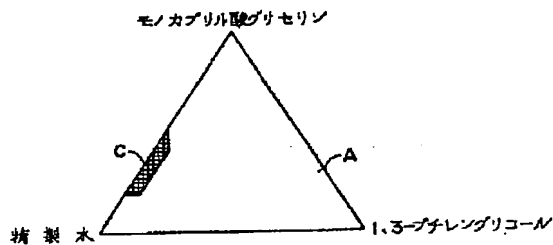
図1～図12において、

20 A（白色部分）は、薬物が均一に溶解した透明領域を示す。

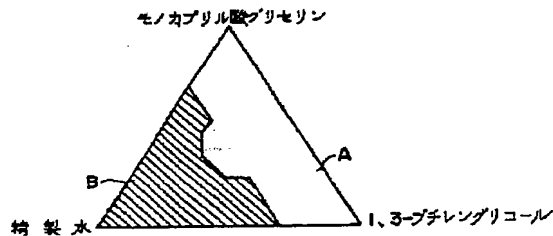
B（斜線部分）は、薬物の不均一分離領域を示す。

C（格子状部分）は、薬物が均一に溶解した透明ゲル領域を示す。

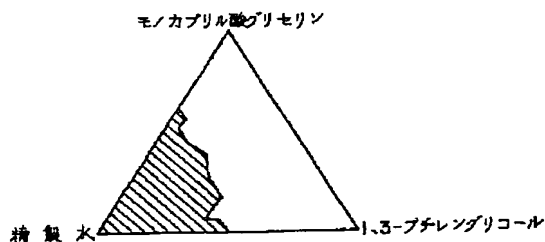
【図1】



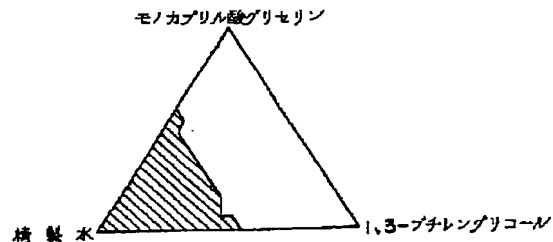
【図2】



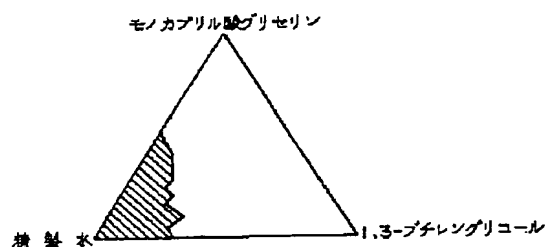
【図3】



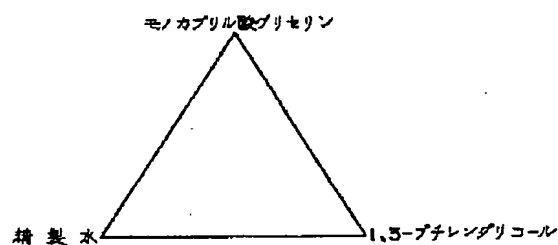
【図4】



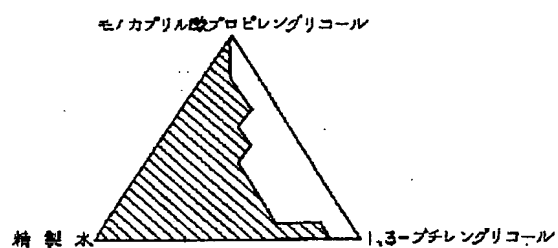
【図5】



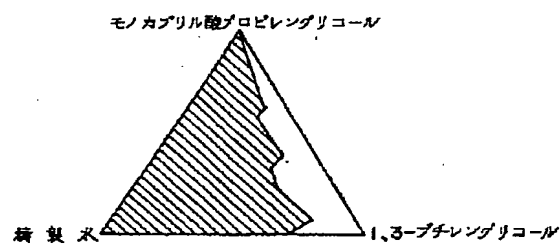
【図6】



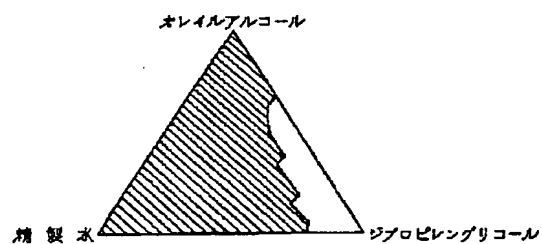
【図7】



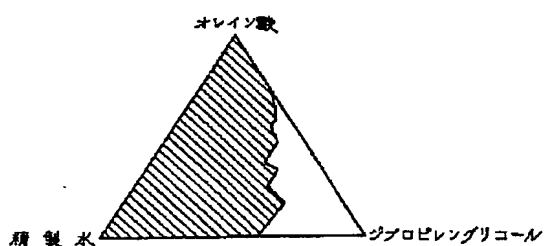
【図8】



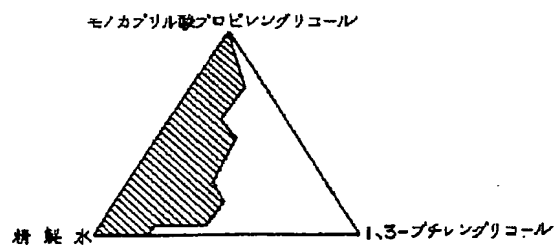
【図9】



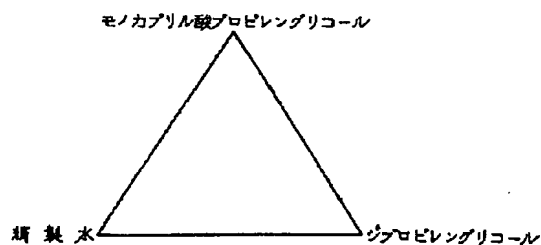
【図10】



【図11】



【図12】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵

A 6 1 K 9/08
9/70

識別記号

3 0 1

庁内整理番号

M 7329-4C
7038-4C

F I

技術表示値所

(14)

特開平4-217925

31/135		8413-4C
31/19	AAH	8413-4C
31/195		8413-4C
31/245	ABE	8413-4C
31/405		7475-4C
31/415		7475-4C
31/44		7252-4C
31/445		7252-4C
31/455		7252-4C
31/48		7252-4C
31/495		7252-4C
31/54		7252-4C
31/60		7252-4C
47/10	N	7329-4C
47/12	N	7329-4C
47/14	N	7329-4C
47/26	N	7329-4C

(72)発明者 高橋 幸一

大阪府八尾市山城町1-6-13

[Claim 1] A new antipyretic, antiphlogistic and analgesic agent composition comprising essentially a medicament, a polar oil, a water-soluble polyhydric alcohol and water.

[0003]

[Problems to be Solved by the Invention]

Absorption of the medicament may generally be enhanced when dissolved in oil rather than dispersed therein. However, antiphlogistic and analgesic agents are generally high in crystallinity and poor in solubility so that the deposition and growth of crystals may be observed upon standing, making the medicament less absorbed into the living body. This may constitute the disadvantage for pharmaceuticals in terms of quality. Insoluble medicaments can rather be emulsified with polar oils such as esters of middle chain fatty acid esters including glycerin and propylene glycol, and lower alkyl esters including adipic acid and sebacic acid, therefore, they may be formulated into emulsions using those oils. However, those polar oils can hardly be emulsified and are poor in emulsion stability, which make it difficult to maintain long term storage stability of medicaments. Absorption promoter or ethanol may be added to enhance medicaments absorption, however, they also cause side effects such as irritation. Alternatively, medicaments may be pulverized and dispersed into emulsion base, however, there still remain the problem of deposition and growth of crystals with time lapse.

[0004]

As discussed above, it may have been difficult to develop the pharmaceuticals

THIS PAGE LEFT BLANK

showing enhanced absorption behavior, wherein medicaments are stably dissolved for a prolonged period without depositing crystals, if solvent, surfactant, absorption promoter and the like were not added.

[0005]

The present invention aims to provide a new antipyretic, antiphlogistic and analgesic agent composition which overcome the problems of prior art.

[0006]

[Means for Solving the Problems]

In consideration of the foregoing problems, the present inventors made a diligent study to develop an antipyretic, antiphlogistic and analgesic agent composition easy for preparation and excellent in absorption, solubility, stability and bodily safety.

Consequently, the present inventors have completed the invention by finding out that the novel antipyretic, antiphlogistic and analgesic agent composition being extremely excellent in percutaneous absorption, free from irritation, excellent in stability, easy for preparation and bodily safe can be obtained by mixing a medicament with a composition comprising a certain amount of a polar oil, a water-soluble polyhydric alcohol and water. (Claim 1)

[0007]

Antiphlogistic and analgesic agents are generally high in crystallinity and cannot be readily dissolved in either water or oil with higher concentrations, however, the invention is to provide an antipyretic, antiphlogistic and analgesic agent composition which can be dissolved transparently with higher concentrations under co-existence of water, polar oil and water-soluble polyhydric alcohol.

[0064]

THIS PAGE LEFT BLANK

Examples

The present invention will be described more specifically by the following examples. However, it should be understood that these examples are not to be construed as limiting this invention in any manner. In these examples, all percentages indicated are by weight, unless otherwise specified.

[0065]

Example 1

The pharmaceutical formulations were prepared by mixing 3% of diclofenac sodium as a medicament with monocaprylic acid glycerin as a polar oil, 1, 3- butylene glycol as a polyhydric alcohol and purified water at various component ratios.

[0066]

Preparation method

The above four components were mixed at room temperature and formulated into pharmaceuticals under stirring at 80 rpm for 20 minutes.

[0067]

As shown by the area of Fig. 1, diclofenac sodium was dissolved and a transparent solution of the stable liquid formulation was obtained.

[0073]

Example 7

The formulation was prepared by mixing 3% of diclofenac sodium as a medicament with monocaprylic acid propyleneglycol as a polar oil, 1, 3- butylene glycol as a polyhydric alcohol and purified water in the same manner as Example 1. The result is shown in Fig. 7.

[0075]

Example 9

THIS PAGE LEFT BLANK

The formulation was prepared in the same manner as Example 7 except that oleyl alcohol was used as a polar oil, and dipropylene glycol was used as a polyhydric alcohol. The result is shown in Fig. 9.

[0076]

Example 10

The formulation was prepared in the same manner as Example 7 except that oleic acid was used as a polar oil, and dipropylene glycol was used as a polyhydric alcohol. The result is shown in Fig. 10.

[0077]

Example 11

The formulation was prepared in the same manner as Example 7 except that 5% of diclofenac sodium was used as a medicament. The result is shown in Fig. 11.

[0078]

Example 12

The formulation was prepared in the same manner as Example 7 except that dipropylene glycol was used as a polyhydric alcohol instead of 1, 3- butylene glycol. The result is shown in Fig. 12.

[0079]

Example 13

diclofenac sodium	3.0%
monocaprylic acid glycerin	30.0
glycerin	47.0
purified water	20.0

The formulation was prepared by combining the components at a ratio as

THIS PAGE LEFT BLANK

shown above in the same manner as Example 1. Consequently, diclofenac sodium was dissolved and a transparent solution of the stable liquid formulation was obtained.

[0080]

Example 14

diclofenac sodium	3.0%
monocaprylic acid glycerin	30.0
sorbitol	20.0
purified water	47.0

The formulation was prepared by combining the components at a ratio as shown above in the same manner as Example 1. Consequently, diclofenac sodium was dissolved and a transparent solution of the stable liquid formulation was obtained.

[0082]

Example 16

diclofenac sodium	3.0%
monocaprylic acid sorbitan	40.0
1, 3- butylene glycol	27.0
purified water	30.0

The formulation was prepared by combining the components at a ratio as shown above in the same manner as Example 1. Consequently, diclofenac sodium was dissolved and a transparent solution of the stable liquid formulation was obtained.

[0083]

Example 17

diclofenac sodium	3.0%
-------------------	------

THIS PAGE LEFT BLANK

monooleic acid glycerin	45.0
1, 3- butylene glycol	30.0
purified water	22.0

The formulation was prepared by combining the components at a ratio as shown above in the same manner as Example 1. Consequently, diclofenac sodium was dissolved and a transparent solution of the stable liquid formulation was obtained.

[0084]

Example 18

diclofenac sodium	3.0%
monocaproyl lactic acid	20.0
1, 3- butylene glycol	30.0
purified water	47.0

The formulation was prepared by combining the components at a ratio as shown above in the same manner as Example 1. Consequently, diclofenac sodium was dissolved and a transparent solution of the stable liquid formulation was obtained.

[0085]

Example 19

diclofenac sodium	3.0%
sebasic acid monoisopropylil	15.0
1, 3- butylene glycol	30.0
purified water	52.0

The formulation was prepared by combining the components at a ratio as

THIS PAGE LEFT BLANK

shown above in the same manner as Example 1. Consequently, diclofenac sodium was dissolved and a transparent solution of the stable liquid formulation was obtained.

[0086]

Example 20

diclofenac sodium	3.0%
dicarpryl acid diglycerin	20.0
1, 3- butylene glycol	20.0
purified water	57.0

The formulation was prepared by combining the components at a ratio as shown above in the same manner as Example 1. Consequently, diclofenac sodium was dissolved and a transparent solution of the stable liquid formulation was obtained.

[0087]

Example 21

diclofenac sodium	3.0%
monocaprylic acid glycerin	25.0
dimethyl polysiloxane	5.0
1, 3- butylene glycol	27.0
purified water	40.0

The formulation was prepared by combining the components at a ratio as shown above in the same manner as Example 1. Consequently, diclofenac sodium was dissolved and a transparent solution of the stable liquid formulation was obtained.

[0088]

Example 22

THIS PAGE LEFT BLANK

diclofenac sodium	3.0%
monocaprylic acid glycerin	20.0
ethanol	10.0
1, 3- butylene glycol	27.0
purified water	40.0

The formulation was prepared by combining the components at a ratio as shown above in the same manner as Example 1. Consequently, diclofenac sodium was dissolved and a transparent solution of the stable liquid formulation was obtained.

[0093]

Example 27

diclofenac sodium	3.0%
monocaprylic acid glycerin	60.0
1, 3- butylene glycol	11.0
lauromacrogol	0.2
purified water	25.8

The formulation was prepared by combining the components at a ratio as shown above in the same manner as Example 1. Consequently, diclofenac sodium was dissolved and a transparent solution of the stable liquid formulation was obtained.

[0094]

Example 28

diclofenac sodium	3.0%
monocaprylic acid glycerin	76.0
1, 3- butylene glycol	10.0

THIS PAGE LEFT BLANK

hydrogenated soy lecithin	1.0
purified water	10.0

The formulation was prepared by combining the components at a ratio as shown above in the same manner as Example 1. Consequently, diclofenac sodium was dissolved and a transparent solution of the stable liquid formulation was obtained.

[0095]

Example 29

diclofenac sodium	3.0%
monocaprylic acid glycerin	15.0
1, 3- butylene glycol	20.0
eizon	2.0
purified water	60.0

The formulation was prepared by combining the components at a ratio as shown above in the same manner as Example 1. Consequently, diclofenac sodium was dissolved and a transparent solution of the stable liquid formulation was obtained.

[0096]

Example 30

diclofenac sodium	3.0%
monocaprylic acid glycerin	20.0
1, 3- butylene glycol	20.0
disodium edetate	0.5
purified water	56.5

THIS PAGE LEFT BLANK

The formulation was prepared by combining the components at a ratio as shown above in the same manner as Example 1. Consequently, diclofenac sodium was dissolved and a transparent solution of the stable liquid formulation was obtained.

[0097]

Example 31

diclofenac sodium	3.0%
monocaprylic acid glycerin	20.0
1, 3- butylene glycol	15.0
d1- α -tocopherol	0.1
purified water	61.9

The formulation was prepared by combining the components at a ratio as shown above in the same manner as Example 1. Consequently, diclofenac sodium was dissolved and a transparent solution of the stable liquid formulation was obtained.

[0098]

Example 32

diclofenac sodium	3.0%
monocaprylic acid glycerin	30.0
1, 3- butylene glycol	8.0
crotamiton	5.0
purified water	54.0

The formulation was prepared by combining the components at a ratio as shown above in the same manner as Example 1. Consequently, diclofenac sodium was dissolved and a transparent solution of the stable liquid formulation was obtained.

THIS PAGE LEFT BLANK

[0099]

Example 33

diclofenac sodium	3.0%
monocaprylic acid glycerin	15.0
trioctanoic acid glycerin	10.0
1, 3- butylene glycol	30.0
purified water	42.0

The formulation was prepared by combining the components at a ratio as shown above in the same manner as Example 1. Consequently, diclofenac sodium was dissolved and a transparent solution of the stable liquid formulation was obtained.

[0100]

Example 34

To the mixture of 1 part of gelatin and 3 parts of polyvinylpyrrolidone, 0.1 part of methylparaben, 0.05 part of propylparaben and 1 part of urea were added, and 24.35 parts of water was added, then the mixture was heated to about 60°C. To the solution, 2 parts of diclofenac sodium pre-dissolved in 5 parts of monocaprylic acid glycerin, 5 parts of 70% sorbitol and 0.5 parts of hydroxylation aluminum were added and mixed until homogenized, whereby obtained the mixture A. The mixture B obtained by mixing 15 parts of 1, 3- butylene glycol, 4 parts of polyacrylic acid sodium and 4 parts of carboxymethylcellulose sodium was added to the above mixture A, and the resultant mixture was stirred using multi-purpose blender to obtain the bridged-hydrogel containing diclofenac sodium. The obtained hydrogel was applied on the non-woven material so as to contain 2mg/cm² of diclofenac sodium, then the plastic film was adhered to the surface thereof, whereby adhesive skin patch containing diclofenac

THIS PAGE LEFT BLANK

sodium was obtained.

[0101]

Example 35

To the mixture of 1.5 parts of gelatin and 4 parts of polyvinylpyrrolidone, 27.35 parts of water were added, then the resultant mixture was heated to about 60°C. To the solution, 2 parts of diclofenac sodium, 8 parts of monocaprylic acid glycerin, 0.1 parts of methylparaben and 0.05 parts of propylparaben were added, whereby the mixture C was obtained. The mixture D obtained by mixing 10 parts of kaolin, 43 parts of 70% sorbitol solution and 5 parts of carboxymethylcellulose sodium was added to the above mixture C, and the resultant mixture was stirred to obtain the hydrogel containing diclofenac sodium. The obtained hydrogel was deployed in the same manner as example 34, whereby adhesive skin patch containing diclofenac sodium was obtained.

[0102]

Example 36

To the mixture of 1.0 parts of gelatin, 3 parts polyvinylpyrrolidone, 0.1 part of methylparaben and 0.05 part of propylparaben, 19.85 parts of water was added, and the resultant mixture was heated to about 60°C to obtain the mixture E. The mixture F obtained by mixing 2 parts of diclofenac sodium, 1 part of urea and 10 parts of kaolin with the pre-mixture of 47 parts of 70 % sorbitol and 6 parts of mono-caprylic acid propylene glycol, was added to the mixture E, and the resultant mixture was stirred until homogenized. And the mixture of 5 part of 1, 3- butylene glycol and 5 part of carboxymethylcellulose sodium was added to the previous mixture, and stirred until homogenized to obtain the hydrogel. The obtained hydrogel was deployed in the same manner as example 34, whereby adhesive skin patch containing diclofenac sodium was obtained.

THIS PAGE LEFT BLANK

[0103]

Example 37

5 parts of carboxymethylcellulose sodium mix-dispersed in 10 parts of 1, 3-butylene glycol were added to the above solution mixture H and then stir-blended until homogenized to obtain hydrogel.

To the mixture of 2.5 parts of gelatin and 4 parts of polyvinylpyrrolidone, 28.15 parts of water was added, and the resultant mixture was heated to about 60°C to obtain the solution G. The mixture obtained by mixing 2 parts of diclofenac sodium, 8 parts of monocaprylic acid propylene glycol, 0.1 part of methylparaben, and 0.05 part of propylparaben was added to the solution G, and the resultant mixture was stirred until homogenized, thereafter 40 parts of 70 % sorbitol and 0.2 part of sodium edetate were added to obtain mixture H. 5 parts of carboxymethylcellulose sodium mix-dispersed in 10 parts of 1, 3- butylene glycol were added to the mixture H and then stirred until homogenized to obtain hydrogel. The obtained hydrogel was deployed in the same manner as example 34, whereby adhesive skin patch containing diclofenac sodium was obtained.

[0104]

EXAMPLE 38

1.5 parts of gelatin, 2 parts of polyvinylpyrrolidone, 0.1 part of methylparaben, 0.05 part of propylparaben, 0.5 part of urea, 0.5 part of hydroxylation aluminum and 25.35 parts of water were mixed and dissolved by heating. To the resultant solution, 10 parts of kaolin and 35 parts of 70% sorbitol were added and mixed until homogenized to obtain the mixture I. 2 parts of diclofenac sodium, 7 parts of polyacrylic acid sodium and 1 part of carboxymethylcellulose sodium were added to the pre-mixture of 8 parts of mono-caprylic acid propylene glycol and 7 parts of 1, 3-

THIS PAGE LEFT BLANK

butylene glycol, and the resultant mixture was mixed followed by added to the above mixture I. The obtained mixture was stir-blended until homogenized to obtain hydrogel. The obtained hydrogel was deployed in the same manner as example 34, whereby adhesive skin patch containing diclofenac sodium was obtained.

[0105]

COMPARATIVE EXAMPLE

Comparative Example 1

After the mixture of 15 parts of water and 5 parts of gelatin was dissolved by heating, 45 parts of kaolin and 15 parts of glycerin were added and stirred until homogenized. To the previous mixture, the homogenized mixture obtained by mixing 1 part of diclofenac sodium with the solution of 11 parts of propylene glycol and 3 parts of surfactant was added, and followed by added 5 parts of polyacrylic acid sodium. The resultant mixture was stirred until homogenized to obtain hydrogel containing diclofenac sodium. The obtained hydrogel was deployed in the same manner as example 34, whereby adhesive skin patch containing diclofenac sodium was obtained.

[0106]

Comparative Example 2

18 parts of water was added to 7 parts of gelatin and 5 parts of polyvinyl alcohol and the mixture was dissolved by heating. To the solution, the mixture obtained by adding 2 parts of diclofenac sodium to 15 parts of butylene glycol was added. To the obtained solution, the mixture of 30 parts of glycerin, 17 parts of kaolin, 1 part of polyacrylic acid sodium, 2 parts of methylcellulose and 3 parts of polybutene was added, and the resultant mixture was stirred until homogenized to obtain hydrogel containing diclofenac sodium. The obtained hydrogel was deployed in the same manner as example 34, whereby adhesive skin patch containing diclofenac sodium was

THIS PAGE LEFT BLANK

obtained.

[0107]

Comparative Example 3

5 parts of gelatin was added to 20 parts of water and dissolved by heating. To the solution, 25 parts of kaolin and 18 parts of glycerin were added and mixed until homogenized. The mixture of 5 parts of polybutene and the solution of 25 parts of propylene glycol and 2 parts of diclofenac sodium was added to the previous mixture, and then the resultant mixture was stirred until homogenized to obtain hydrogel containing diclofenac sodium. The obtained hydrogel was deployed in the same manner as example 34, whereby adhesive skin patch containing diclofenac sodium was obtained.

[0108]

EXAMPLE 39

The adhesive skin patches obtained from Example 34-38 and Comparative Example 1-3 was checked immediately after production, with naked eye and microscope, whether crystals of diclofenac sodium were deposited therein or not. Then the products were placed in aluminum bags and sealed. After the one month storage at 5°C in the refrigerator, the product bags were allowed to reach room temperature. The products were checked again for the presence of crystals in the same manner as above. The results are shown in Table 1.

THIS PAGE LEFT BLANK

[0109]

Table 1

Time course analysis for presence or absence of crystallization
in adhesive skin patch containing diclofenac sodium

Test Sample	Immediately after Production	Storage Period			
		1 week	2 weeks	3 weeks	4 weeks
Patch of Example 34	—	—	—	—	—
Patch of Example 35	—	—	—	—	—
Patch of Example 36	—	—	—	—	—
Patch of Example 37	—	—	—	—	—
Patch of Example 38	—	—	—	—	—
Patch of comparative Example 1	+	+	+	+	+
Patch of comparative Example 2	+	+	+	+	+
Patch of comparative Example 3	+	+	+	+	+

THIS PAGE LEFT BLANK

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE LEFT BLANK